

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2477 号

A homozygous variant in *NDUFA8* is associated with developmental delay, microcephaly, and epilepsy due to mitochondrial complex I deficiency

NDUFA8 遺伝子におけるホモ接合変異は、ミトコンドリア呼吸鎖 I 欠損症によって生じる発達遅滞・小頭症・てんかんに関連する

八塚 由紀子 (やつか ゆきこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアゲノムおよび核ゲノムにコードされた遺伝子の変異によって引き起こされる、臨床的にも遺伝的にも多種多様な疾患群である。本疾患の患者数は 5,000~10,000 人に 1 人と推定され、筋肉や神経に症状を呈することが多いが、ミトコンドリア機能障害は年齢に関係なく身体のあらゆる臓器に影響を及ぼし得る。

本研究ではミトコンドリア病の遺伝学的素因および発生机序を明らかにすべく、日本人ミトコンドリア病疑い症例の詳細な解析を行った。本症例は脳 MRI 所見で進行性の脳梁菲薄化と小脳萎縮を認め、他に精神発達遅滞や高乳酸血症なども認めたことからミトコンドリア病が疑われ、24 歳で当研究グループに紹介となった。患者皮膚線維芽細胞において呼吸鎖複合体 I が顕著に減少、また、その酵素活性は正常レベルのおよそ 3 割にまで低下していた。よって本症例は生化学的にミトコンドリア呼吸鎖 I 欠損症と診断された。

全エクソーム解析では、本症例が *NDUFA8* 遺伝子にホモ接合型変異 (NM_014222.2:c.139C>T:p.Arg47Cys) を持つことが明らかになり、この変異は gnomAD データベースで頻度 0.0004% のレアバリエーションであった。有害性予測ツールはこの変異を病的なものとして評価した (SIFT で Damaging<0.04>、Mutation Taster で disease-causing<1.00>)。

患者皮膚線維芽細胞において、*NDUFA8* だけでなく他の呼吸鎖複合体 I サブユニットのタンパク質発現レベルも低下しており、p.Arg47Cys 変異が呼吸鎖複合体 I 形成に及ぼす影響は多大であった。患者皮膚線維芽細胞に野生型 *NDUFA8* cDNA を導入したところ、呼吸鎖複合体 I の形成、酵素活性、(細胞全体の) 酸素消費速度において回復が見られた一方、*NDUFA8* ノックアウト細胞においては変異型 *NDUFA8* は *NDUFA8* の機能を補償することが出来ず、p.Arg47Cys バリエーションの有害性を示した。

本研究により *NDUFA8* 遺伝子の変異が複合体 I 欠損症を引き起こすことが明らかになった。*NDUFA8* タンパクの減少がミトコンドリア病を引き起こすという報告はこれまでになく、本論文が初めての報告である。